

Aus der radiotherapeutischen Klinik des Kantonsspitals Zürich

(Direktor Prof. Dr. H. R. Schinz)

Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. K. Hohl

Über Organspezifische Metastasierungstypen
Beim Mamma-Ca

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von

HELLA SCHMIDT

von Magdeburg

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. R. Schinz

Zürich 1952

Gedruckt bei A. Miller & Sohn, Traunstein



ÜBER ORGANSPEZIFISCHE METASTASIERUNGSTYPEN BEIM MAMMA-CA

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Vielzahl der klinischen Erscheinungsbilder des metastasierenden Mamma-Ca zu ordnen durch eine Aufstellung organspezifischer Metastasierungstypen.

Man weiß heute, daß die hämatogene Metastasierung der Carcinome den hämodynamischen Gesetzen des Organismus folgt (SCHINZ, WALTHER). Es wurden in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors — d. h. vom Orte des Einbruchs der Geschwulstemboli in die Blutbahn — verschiedene hämodynamische Metastasierungstypen aufgestellt. Das Mamma-Ca gehört dem Kavatypus an, d. h. die losgelösten Geschwulstemboli müssen bei der hämatogenen Streuung zuerst in die Lunge (Primärfilter) gelangen und können erst sekundär — nach erfolgter Lungenmetastasierung — im großen Kreislauf weitere Metastasen setzen.

Bei der Durchsicht unseres Materials konnten wir nun beobachten, daß die Metastasen im Primärfilter der Lunge, sowie in den Sekundärfiltern des großen Kreislaufs, große Unterschiede in Bezug auf Lokalisation, Größe und Wachstumsgeschwindigkeit aufwiesen, so daß neben den Gesetzen der Hämodynamik noch andere, organspezifische Faktoren bei der Metastasierung eine Rolle spielen müssen. Es gibt beispielsweise Fälle, bei denen klinisch keine oder nur minimale Lungenmetastasen feststellbar sind, während irgendein Sekundärfilter (Knochen, Leber, seröse Häute, Gehirn) sehr stark befallen ist. Der weitere Krankheitsverlauf wird dann weitgehend durch die Symptomatologie des befallenen Organtraktes oder -systems bestimmt. In der letzten Krankheitsphase kann dann dieses organspezifische Bild getarnt werden, wenn infolge Kachexie und Abwehrschwäche des Organismus eine Generalisierung der Metastasen auftritt.

Wir sind darum bei der Auswertung unseres Materials von den klinischen Symptomen der Metastasen ausgegangen und haben Fälle mit gleicher Organwahl zu organspezifischen Metastasierungstypen zusammengestellt. Um uns vor möglichen klinischen Fehldiagnosen zu schützen, haben wir nur die Fälle für unsere Arbeit verwandt, die seziert worden sind. Die Sektion diente uns also als Betätigung unserer klinischen Diagnose. Wir konnten aus unserem Material 8 verschiedene organspezifische Metastasierungstypen herauskristallisieren, die auf den folgenden Seiten näher beschrieben werden sollen.

Das Material

Das Material stammt aus der röntgentherapeutischen Klinik des Kantonspitals Zürich. Es konnten von 1063 gestorbenen Mamma-Ca-Fällen aus den Jahren 1924—1951 insgesamt 124 Fälle weiblichen Geschlechts, das sind 11,7%, für die Arbeit ausgewertet werden. Die niedrige Prozentzahl hat ihren Grund darin, daß wir nur Fälle mit

Metastasen und Sektionsberichten berücksichtigen konnten.

Diese 124 Fälle verteilen sich auf die einzelnen Organtrakte wie folgt:

Knochentypus	31 Fälle
Lungentypus	12 Fälle
Hauttypus	8 Fälle
Typus der serösen Häute	7 Fälle
Lebertypus	6 Fälle
Lymphtypus	4 Fälle
Gehirntypus	2 Fälle
Mischtypus	54 Fälle

DER KNOCHENTYPUS (31 Fälle).

In diese Gruppe haben wir Fälle eingereiht, bei denen der Krankheitsverlauf im Wesentlichen durch eine Metastasierung in das Skelettsystem bestimmt wurde. Erst 2—6 Wochen ante exitum konnten bei 17 von 31 Fällen Metastasen in weiteren Organen klinisch diagnostiziert werden.

Das Alter bei Behandlungsbeginn zeigte große Unterschiede: die jüngste Patientin zählte 36 Jahre, die älteste 75 Jahre. Das durchschnittliche Alter betrug 55,7 Jahre.

Die Histologie der Primärtumoren war folgendermaßen verteilt:

Tabelle 1

Die Verteilung der Histologie beim Knochentypus.

Ca	Ca solidum	Ca solidum pt. adenomatosum
simplex	8	6
scirrhosum	9	4
medullare	2	—
simplex pt. scirrhosum	2	—

Tabelle 1 zeigt ein Vorherrschen des Ca solidum scirrhosum (9 von 31 Fällen = 29 $\frac{9}{31}$), was eine Bestätigung der Befunde von HENKE/LUBARSCH und DUCUING ist.

Die Metastasen: Sie traten bei unseren Fällen zu ganz verschiedenen Zeitpunkten klinisch in Erscheinung.

Bei 4 von 31 Fällen wurden die Knochenmetastasen bereits bei Behandlungsbeginn des Primärtumors festgestellt. Dieser wurde wegen des fortgeschrittenen Stadiums (III und IV) palliativ mit Röntgenstrahlen behandelt. Bemerkenswert ist, daß bei 2 dieser 4 Fälle die Dauer der Anamnese ausgesprochen lang war: 3 und 6 Jahre. Die anderen beiden Fälle zeigten eine Anamnesedauer von 2 u. 7 Monaten.

27 von 31 Fällen zeigten nach der Sanierung des Primärtumors ein symptomfreies Intervall, das eine Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors zeigte: Bei 22 von 27 Fällen wurde der Primärtumor radikal operiert (Mammaamputation und regionäre Drüsenausräumung) und nachbestrahlt. Das symptomfreie Intervall bis zum Auftreten der

Knochenmetastasen betrug bei diesen Fällen durchschnittlich 30 Monate. Bei 5 von 27 Fällen wurde der Primärtumor wegen Inoperabilität (Stadium III und IV) ausschließlich bestrahlt. Diese Fälle zeigten infolge des fortgeschrittenen Stadiums bei Behandlungsbeginn ein wesentlich kürzeres symptomfreies Intervall: es betrug durchschnittlich 6,5 Monate

Die klinische Symptomatologie: Für die klinische Diagnose der Knochenmetastasen waren folgende Angaben und Untersuchungen von Wichtigkeit:

1. Die Angaben der Patienten über Schmerzen, die teils lokaler Natur waren, z. B. Druck- und Klopfempfindlichkeit der Wirbelsäule, teils ausstrahlen und eine Funktionsbeeinträchtigung der entsprechenden Extremität zur Folge hatten.
2. Der Röntgenbefund.
3. Die Untersuchung: a) der Serumphosphatasen, b) des Blutbildes (Ueber Sternalpunktionen konnten wir keine Angaben finden).

ad 1. Die Knochenmetastasen machten sich bei all unseren Fällen primär als Schmerzen bemerkbar: 16mal wurden diese in die Wirbelsäule lokalisiert, die sich bei der Untersuchung als druck- und klopfempfindlich erwies. 6mal traten die ersten Schmerzen im Oberschenkel auf, 4mal in den Beckenknochen, 4mal in den Rippen und 1mal im Oberarm.

ad 2. Das Röntgenbild bestätigte stets die Diagnose. Es wurden 19mal osteolytische und 12mal teils osteolytische und teils osteoplastische Knochenmetastasen beobachtet. Wir konnten keine Gesetzmäßigkeit zwischen der Lokalisation und der Metastasierungsform (osteolytisch oder -plastisch) feststellen. Die anfangs monostische Metastasierung wurde bei allen Fällen im Laufe des Krankheitsgeschehens zu einer polyostischen, wobei röntgenologisch bei allen Fällen Wirbelsäulenmetastasen nachgewiesen werden konnten.

Von den 19 osteolytischen Metastasen wurden 8mal pathologische Frakturen beobachtet: 5mal im Femur, 2mal im Humerus, 1mal in der Wirbelsäule.

In 4 Fällen trat als Folge der Wirbelmetastasen eine Querschnittsläsion des Rückenmarkes auf, die in einem Fall durch die Fraktur eines Wirbels in den übrigen Fällen durch infiltratives Wachstum der Tumorzellen verursacht wurde.

ad 3. a. Bei 9 von 31 Fällen fanden wir Angaben über die Werte der Serumphosphatasen. Die saure Phosphatase bewegte sich bei allen Fällen in den Grenzen der Norm (0,2—0,7 Einheiten), während die alkalische Phosphatase jedesmal erhöht war: Wir fanden Werte zwischen 4 und 13,5 Einheiten (normale Werte: 2—4 Einheiten). Bei 5 von 9 Fällen wurden zwei Phosphatasebestimmungen gemacht. Wir konnten bei diesen Fällen einen Einfluß der Therapie auf die Werte der alkalischen Phosphatase beobachten.

Tabelle 2

Einfluß der Therapie auf die alkalische Serumphosphatase.

1. Bestimmung	in der Zwischenzeit erf. Therapie		2. Bestimmung
1. 6 Einheiten	Rö-Bestrahlung:	Hüfte	4 Einheiten
	Brustwirbelsäule	3210 rl	
	Humerus	1500 rl	
2. 6,3 Einheiten	Rö-Bestrahlung:	2010 rl	3,3 Einheiten
	Brustwirbelsäule	2100 rl	
	Halswirbelsäule	1200 rl	
3. 13,5 Einheiten	Rö-Bestrahlung:		5,5 Einheiten
	Brustwirbelsäule	2100 rl	
4. 5,7 Einheiten	Rö-Bestrahlung:		3,5 Einheiten
	Femur	4800 rl	
	Perandren	3000 mg	
5. 5,5 Einheiten	Rö-Bestrahlung:		9,3 Einheiten
	Brustwirbelsäule	2400 rl	
	Schädel	2000 rl	
	Perandren	8000 mg	

Es war sehr auffällig, daß bei 4 von 5 Fällen die Röntgenbestrahlung (ein Fall davon Röntgen- und Perandrenbehandlung) ein deutliches Sinken der alkalischen Phosphatase zur Folge hatte. Nur in einem Fall blieb die Therapie ohne Einfluß auf die alkalischen Phosphatasewerte, was erklärt werden kann mit dem ausgesprochen fortgeschrittenen Stadium dieses Falls (ausgedehnte Metastasierung in Brust- und Lendenwirbelsäule, Schädelmetastasen).

b. Bei 15 von 31 Fällen wurde eine Bestimmung des Hämoglobingewertes durchgeführt, der bei allen untersuchten Fällen unter der Norm lag. Wir fanden Werte zwischen 33 und 80 % Hämoglobin. Bei 9 dieser 15 Fälle fanden wir Angaben über die Erythrocytenzahlen, mit deren Hilfe wir den Farbeindex bestimmen konnten. Es ergab sich bei allen Fällen eine hypochrome Anämie.

Der klinische Verlauf: Die zeitlichen Angaben des Krankheitsgeschehens (Dauer der Anamnese, Behandlungsbeginn des Primärtumors, Auftreten der Metastasen, exitus) sind für die einzelnen Fälle in Abb. 1 dargestellt. Zusammenfassend sollen diese Angaben hier nochmals angeführt werden.

1. Die durchschnittliche Dauer der Anamnese betrug 14 Monate, wobei wir Angaben über 10 Jahre und 2 Wochen fanden.
2. Das durchschnittliche Intervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum klinischen Auftreten der Metastasen betrug 21 Monate. (Die Angaben schwanken zwischen 0 — 7,4 Jahre).
3. Die Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Metastasen betrug durchschnittlich 8,6 Monate, die längste Ueberlebenszeit dauerte 2 Jahre, die kürzeste 6 Wochen.

4. Die Dauer des gesamten Krankheitsverlaufes betrug durchschnittlich 43,6 Monate, wobei sich der längste Krankheitsverlauf über 8,5 Jahre, der kürzeste über 1 Jahr erstreckte.

Der exitus erfolgte bei den einzelnen Fällen unter verschiedenen Erscheinungen:

10 von 31 Fällen kamen an ausgedehnter Skelettmetastasierung im kachektischen Zustand ad exitum, ohne daß klinisch weitere Organmetastasen festgestellt werden konnten. Die Sektion bestätigte bei 4 dieser 10 Fälle die klinische Diagnose und zeigte ausschließlich eine Metastasierung in das Skelettsystem. Man könnte also bei diesen Fällen von reinen Knochentypen sprechen. 6 dieser 10 Fälle zeigten bei der Sektion zusätzlich kleine Metastasen in 1—4 Organen (Lunge, Pleura, Peritoneum, Leber, Gehirn).

4 von 31 Fällen starben an interkurrenten Erkrankungen. Sie zeigten im klinischen Verlauf ausschließlich Knochenmetastasen. Bei der Sektion wurden nur in einem Fall weitere Organmetastasen (in Leber und Gehirn) festgestellt.

Bei einer anderen Gruppe breitete sich die Krankheit kurz vor dem Tode weiter aus: Bei 17 von 31 Fällen konnten 2 bis 6 Wochen vor dem exitus weitere Organmetastasen klinisch diagnostiziert werden:

12 von 17 Fällen zeigten im Röntgenbild Lungenmetastasen. Die Sektion bestätigte jeweils die klinische Diagnose und deckte bei 7 Fällen noch zusätzlich — klinisch nicht diagnostizierte — Metastasen in 2 bis 5 Organen auf. (Pleura, Pericard, Leber, Haut, Zwerchfell, Nebenniere, Niere, Milz, Ovar, Uterus in verschiedener Kombination).

Bei 5 von 17 Fällen wurden ante exitum Metastasen in der Lunge und in der Leber klinisch diagnostiziert. Diese Fälle zeigten bei der Autopsie eine ausgedehnte Metastasierung in zusätzlich 3—7 weiteren Organen (Pleura, Nebenniere, Niere, Peritoneum, Ovar, Tuben, Herz, Gehirn, Hypophyse, Thyreoidea, Haut in verschiedensten Kombinationen).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß 14 von 31 Fällen bis zum exitus, d. h. während einer Zeit von 2 bis 16 Monaten, klinisch nur Skelettmetastasen aufwiesen. Bei 17 von 31 Fällen traten 2 bis 6 Wochen ante exitum klinisch weitere Organmetastasen in Erscheinung.

Die Sektion: Sie bestätigte die klinische Diagnose: Es wurde bei allen Fällen eine mehr oder weniger ausgedehnte Metastasierung in das Skelettsystem gefunden. Folgende Aufstellung zeigt die Verteilung der Metastasen auf die einzelnen Knochen.

Tabelle 3

Die Verteilung der Metastasen auf das Skelettsystem.

Metastasen in:	Anzahl d. Fälle	Metastasen in:	Anzahl d. Fälle
Wirbelsäule	31	Schädel	10
Femur	21	Humerus	7
Becken	17	Sternum	6
Rippen	15	Clavicula	3

WALTHER stellte — der Häufigkeit nach geordnet — eine Standardreihenfolge der von Metastasen befallenen Knochen auf. In der folgenden Aufstellung vergleichen wir unsere Angaben über die Knochenmetastasen mit der Standardreihenfolge von WALTHER.

Tabelle 4

Vergleich unserer Lokalisationen der Knochenmetastasen mit der Standardreihenfolge von WALTHER

Lokalisation	WALTHERs Fälle	unsere Fälle
Wirbelsäule	80 0/0	100 0/0
Femur	40 0/0	68 0/0
Rippen, Brustbein	25 0/0	52 0/0
Schädel, Becken	20 0/0	77 0/0
Humerus, Schultergürtel	7 0/0	26 0/0
übrige Extremitätenknochen	1—2 0/0	—

Abgesehen von den Schädel- und Beckenmetastasen, bei denen wir wesentlich höhere Werte fanden, stimmt die Reihenfolge der befallenen Knochen mit WALTHERs Befunden überein.

Abschließend soll noch die Verteilung der bei der Sektion festgestellten weiteren Organmetastasen gezeigt werden.

Tabelle 5

Die Verteilung der Metastasen auf die übrigen Organe.

Metastasen in:	Anzahl d. Fälle	Metastasen in:	Anzahl d. Fälle
Lymphknoten	19	Peritoneum	2
Lunge	18	Pericard	1
Leber	13	Uterus	1
Pleura	12	Milz	1
Gehirn	7	Gallenblase	1
Nebenniere	6	Zwerchfell	1
Haut	5	Tube	1
Ovar	5	Schilddrüse	1
Niere	2	Herz	1

Die Sektionsberichte zeigen nur in 18 Fällen Lungenmetastasen, während in 31 Fällen Metastasen im Skelettsystem gefunden wurden. Eine hämatogene Metastasierung in die Knochen unter Umgehung der Lunge ist nach dem Metastasierungsschema von SCHINZ undenkbar. Es ist aber möglich, daß einzelne Rippenmetastasen per continuitatem von der Brustwand aus entstanden sind. Außerdem ist es denkbar, daß einzelne Lungenmetastasen ihrer Kleinheit wegen bei der Sektion übersehen wurden. Konnte doch WALTHER die Theorie von der hämodynamischen Metastasenentstehung nur bestätigen, indem er die Lungen der betreffenden Fälle besonders gründlich auf Metastasen durchsuchte.

DER LUNGENTYPUS (12 Fälle).

Es werden hier die Fälle beschrieben, bei denen eine so massive Metastasierung in das Primärfilter der Lunge stattfand, daß sie einen wesentlichen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausübte. Erst kurz vor dem Tode konnten bei 4 von 12 Fällen weitere Organmetastasen diagnostiziert werden.

Das Alter bei Behandlungsbeginn betrug durchschnittlich 58 Jahre, wobei die jüngste Patientin 39 Jahre, die älteste 73 Jahre alt war.

Die Histologie der Primärtumoren war folgendermaßen verteilt:

Tabelle 6

Die Verteilung der Histologie beim Lungentyp.

Ca	solidum	solidum pt. adenomatosum
simplex	7	3
scirrhosum	1	—
solidum pt. scirrhosum	1	—

Aus Tabelle 6 geht ein Ueberwiegen des Ca solidum simplex hervor: 7 von 12 Fällen = 58 %.

Die Metastasen: Die Lungenmetastasen konnten bei unseren Fällen zu verschiedenen Zeitpunkten diagnostiziert werden.

Bei 11 von 12 Fällen konnte nach der Sanierung des Primärtumors ein symptomfreies Intervall beobachtet werden, daß eine gewisse Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors zeigte: Bei 9 Fällen wurde der Primärtumor radikal operiert und nachbestrahlt. Das symptomfreie Intervall bis zum Auftreten der Lungenmetastasen betrug bei diesen Fällen durchschnittlich 30 Monate. Bei 3 Fällen wurde der Primärtumor wegen Inoperabilität (Stadium III und IV) ausschließlich bestrahlt. Diese Fälle zeigten ein kürzeres symptomfreies Intervall als die radikal operierten. Es betrug durchschnittlich 22 Monate.

Bei 1 Fall von 12 Fällen wurden die Lungenmetastasen bereits bei der Untersuchung des Primärtumors diagnostiziert, der infolge des fortgeschrittenen Stadiums (IV) nur palliativ mit Röntgenstrahlen behandelt werden konnte. Die Dauer der Anamnese war jedoch bei diesem Fall relativ lang: 7 Monate, während die obengenannten Fälle nur eine Anamnesendauer von durchschnittlich 4,3 Monaten aufwiesen.

Die klinische Symptomatologie: BJORKMAN fand bei seinen Untersuchungen über die Symptomatologie der Lungengeschwülste als häufigstes Frühsymptom Husten und Schmerzen im Brustbereich.

Auch unsere Fälle zeigten häufig als erste Symptome Husten und Schmerzen in der Brust. Als drittes Frühsymptom konnten wir noch Atemnot beobachten. 7 von 12 Fällen klagten teils über Husten und Schmerzen, teils über Husten und Atemnot. 4 von 12 Fällen zeigten Schmerzen und Atemnot als Frühsymptome.

Das Röntgenbild als wichtigstes diagnostisches Hilfsmittel zeigte bei 10 von 12 Fällen Lungenmetastasen und zwar 7 mal als knotige Verschattung und 3 mal als fleckig-streifige Zeichnung.

Durch die Perkussion und Auskultation wurde bei 6 von 12 Fällen ein Pleuraerguß festgestellt, nachdem bereits vorher röntgenologisch Lungenmetastasen diagnostiziert worden waren. Diese Tatsache läßt vermuten, daß bei diesen Fällen die Pleura sekundär von der Lunge aus befallen wurde. Bei unseren Fällen fand sich in 50% (6 von 12 Fällen) eine Mitbeteiligung der Pleura, während OLSEN bei seinen Untersuchungen an 70 Mamma-Ca-Fällen mit Lungenmetastasen nur bei 31%, einen Pleuraerguß beobachten konnte.

Die Untersuchung des Pleuraexudates ergab in 3 von 6 Fällen einen hämorrhagischen Erguß. Bei 2 Fällen konnten im Exsudat Tumorzellen nachgewiesen werden.

Der klinische Verlauf: Das Krankheitsgeschehen (Anamnese, Behandlungsbeginn des Primärtumors, Auftreten der Metastasen, exitus) ist für die einzelnen Fälle in Abb. 1 dargestellt.

Wir wollen die wesentlichen Zeitangaben hier nochmals anführen:

1. Die Dauer der Anamnese betrug durchschnittlich 5 Monate.
2. Das durchschnittliche Zeitintervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Lungenmetastasen betrug 26 Monate, wobei Schwankungen zwischen 0 und 12,9 Jahren beobachtet wurden.
3. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Lungenmetastasen betrug 7,8 Monate, wobei die kürzeste Ueberlebenszeit 6 Wochen, die längste 2,1 Jahre ausmachte.
4. Der gesamte Krankheitsverlauf betrug durchschnittlich 38,8 Monate. Der kürzeste Krankheitsverlauf erstreckte sich über 7 Monate, der längste über 13 Jahre.

Die Todesursache war bei den einzelnen Fällen verschiedener Natur:

5 von 12 Fällen starben im kachektischen Zustand an zunehmender Atemnot und Kreislaufinsuffizienz infolge ihrer Lungenmetastasen, ohne daß klinisch weitere Organmetastasen diagnostiziert werden konnten. Die Sektion zeigte nur bei einem Fall Metastasen in weiteren Organen (Skelettsystem, Leber, Pancreas, Ovar).

3 von 12 Fällen starben an interkurrenten Erkrankungen, nachdem sie klinisch ausschließlich Lungenmetastasen aufwiesen. Auch bei der Sektion wurden nur Lungenmetastasen gefunden.

Bei 4 von 12 Fällen wurden 5-6 Wochen ante exitum weitere Organmetastasen — in Leber, Knochen und Gehirn — klinisch diagnostiziert. Die Autopsie zeigte zusätzlich Metastasen in Nebenniere, Niere, Ovar, Pancreas, Peritoneum in verschiedener Kombination.

Die Sektion: Bei allen Fällen wurden Lungenmetastasen gefunden, 4 mal davon als Lymphangitis carcinomatosa (1 mal wurde diese Diagnose bereits klinisch gestellt) und 8 mal als knotige Lungenmetastasen. Die Pleura war bei 7 Fällen mitbeteiligt (6 mal konnten die Pleurametastasen klinisch festgestellt werden). Die Verteilung der Metastasen auf die einzelnen Organe ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Die Verteilung der Metastasen beim Lungentypus.

Organ	Anzahl der Fälle	Organ	Anzahl der Fälle
Lunge	12	- Pancreas	2
Pleura	7	Ovar	2
Lymphknoten	7	Niere	2
Leber	6	Nebenniere	2
Haut	3	Gehirn	2
Knochen	2	Peritoneum	1

Es ist auffallend, daß die massive Metastasierung im Primärfilter der Lunge eine relativ geringe hämatogene Streuung in den großen Kreislauf aufweist. Nur 6 von 12 Fällen = 50 % zeigen weiter hämatogene Metastasen, während z. B. beim Knochentypus das discrete Befallen-sein des Primärfilters eine ausgedehnte Metastasierung in den großen Kreislauf zur Folge hatte.

DER HAUTTYPUS (8 Fälle).

8 Fälle unterschieden sich von den übrigen durch ihre ausgedehnte Hautmetastasierung und das anfängliche Fehlen anderer Organmetastasen.

Das Alter: Das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn betrug 64 Jahre. Die jüngste Patientin zählte 50, die älteste Patientin 74 Jahre.

Die Histologie: Ueber die Verteilung der Histologie der Primärtumoren gibt Tabelle 8 Auskunft.

Tabelle 8

Die Verteilung der Histologie.

Ca	Ca solidum	Ca solidum pt. adenomatosum
simplex	2	1
scirrhosum	4	—
simplex pt. scirrhosum	1	—

Das Ca solidum scirrhosum ist mit 4 von 8 Fällen = 50 % am häufigsten vertreten.

Die Metastasen: Die Hautmetastasen konnten infolge ihrer oberflächlichen Lage und ihrer meist lymphogenen Entstehungsart sehr früh klinisch diagnostiziert werden.

6 von 8 Fällen zeigten bereits bei Behandlungsbeginn des Primärtumors eine ausgedehnte Hautmetastasierung. Jedoch war bei diesen Fällen die Dauer der Anamnese sehr lang. Sie betrug durchschnittlich 3 Jahre. Dies wäre eine Erklärung für das fortgeschrittene Stadium bei Behandlungsbeginn. Der Primärtumor wurde bei diesen Fällen palliativ bestrahlt.

2 von 3 Fällen zeigten nach der Sanierung des Primärtumors, der radikal operiert und nachbestrahlt wurde, ein symptomfreies Intervall bis zum Auftreten der Hautmetastasen von 2,5 Monaten und 5,2 Jahren.

Das Erscheinungsbild der Hautmetastasen: Die Diagnose der Hautmetastasen war leicht aus der inspektorischen und palpatorischen Untersuchung zu stellen. Die Probeexcision diente als Bestätigung. Sie wurde bei 5 von 8 Fällen ausgeführt und zeigte jedesmal einen positiven Befund.

Nach der Lokalisation zu urteilen, handelte es sich in 7 von 8 Fällen um lymphogen entstandene Hautmetastasen: Die Haut war im Bereich oder in der Umgebung des Primärtumors befallen. 1 Fall von 8 Fällen zeigte eine hämatogen entstandene Hautmetastase von Handtellergröße über dem linken Glutäus.

Bei den lymphogenen Hautmetastasen konnten inspektorisch verschiedene Erscheinungsformen unterschieden werden:

4 von 7 Fällen zeigen einen cancer en cuirasse, d. h. — nach VELPEAU — die Haut war verdickt und hart durch Ausbreitung des Tumors im subpapillären Lymphplexus. 2 Fälle zeigten im selben Bereich noch das Auftreten von Knötchen, die HENKE/LUBARSCH als stellenweise in die Haut einwachsende Tumorzellen erklärt.

3 von 7 Fällen zeigten einen exulcerierten Primärtumor, von dem knötchenförmige Hautmetastasen ausgingen.

Die Ausdehnung der Hautmetastasen zeigte Unterschiede. Bei 2 Fällen war nur die Haut über dem Primärtumor befallen, während die restlichen 5 Fälle ausgedehnte Hautmetastasierungen der betreffenden Thoraxseite aufwiesen, die z. T. auf den Rücken- z. T. auf den Hals und das Gesicht übergriffen.

Der klinische Verlauf: Er ist für die einzelnen Fälle in Abb. 1 dargestellt. Zusammenfassend sollen die wichtigen Zeitangaben des Krankheitsgeschehens aufgeführt werden:

1. Die durchschnittliche Dauer der Anamnese betrug 2,5 Jahre, wobei die längste Zeitspanne 10 Jahre, die kürzeste 4 Monate betrug.
2. Die durchschnittliche Zeit vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Metastasen betrug 8,3 Monate. Die kürzeste Zeitdifferenz betrug 0, die längste 5,2 Jahre.
3. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Metastasen betrug 21,5 Monate. Es traten Schwankungen auf zwischen 1 Monat und 6 Jahren.
4. Die durchschnittliche Dauer des gesamten Krankheitsverlaufes betrug 32,3 Monate. Die kürzeste Ueberlebenszeit dauerte 1,5 Jahre, die längste 10,5 Jahre.

Die einzelnen Fälle kamen unter verschiedenen Erscheinungen ad exitum:

2 von 8 Fällen kamen im kachektischen Zustand am Lokalbefund (Exulceration und Infektion) ad exitum. Weitere Organmetastasen wurden klinisch nicht festgestellt.

3 von 8 Fällen starben an interkurrenten Erkrankungen. Auch diese Fälle zeigten im klinischen Bild ausschließlich Hautmetastasen.

Bei 3 von 8 Fällen wurden 4 bis 6 Wochen ante exitum weitere Organmetastasen klinisch diagnostiziert; (Lungen-, Leber-, Knochenmetastasen).

Die Sektion: Sie bestätigte die klinischen Diagnosen. 8 mal wurden Hautmetastasen festgestellt, 4 von 8 Fällen zeigten ausschließlich eine Metastasierung in die Haut, die übrigen 4 Fälle zeigten Metastasen in weiteren Organen. Folgende Tabelle 9 gibt die Verteilung ailer bei der Sektion festgestellten Metastasen an:

Tabelle 9

Metastasen in:	Anzahl der Fälle	Metastasen in:	Anzahl der Fälle
Haut	8	Knochen	2
Lymphknoten		Milz	1
Lungen	3	Pleura	1
Leber	4		

Auffallend ist die geringe hämatogene Streuung in den großen Kreislauf, was wohl damit zusammenhängt, daß die Hautmetastasen in den meisten Fällen (7 von 8 Fälle) lymphogen entstanden sind. Man könnte also die Fälle des Hauttypus zu den vorwiegend lymphogen metastasierenden Mamma-Ca-Fällen rechnen.

DER TYPUS DER SERÖSEN HÄUTE (7 Fälle).

Bei der Durchsicht unseres Materials fiel uns auf, daß bei 7 Fällen das Krankheitsgeschehen weitgehend beherrscht wurde durch eine Metastasierung in Pleura, Pericard und bzw. oder in das Peritoneum. Wir haben diese Fälle unter die Bezeichnung Typus der serösen Häute zusammengefaßt.

Das Alter: Das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn betrug 51,3 Jahre, wobei die jüngste Patientin 32, die älteste 65 Jahre alt war.

Die Histologie der Primärtumoren war auf die einzelnen Fälle folgendermaßen verteilt:

Tabelle 10

Die Histologie der Primärtumoren.

Ca	solidum
simplex	6
simplex pt. scirrhosum	1

Tabelle 10 zeigt ein deutliches Ueberwiegen des Ca solidum simplex (6 von 7 Fällen).

Die Metastasen: Die Entstehung von Metastasen in Pleura und Pericard ist nur durch Implantation von Tumorzellen möglich, da weder Pleura noch Pericard Blut- oder Lymphgefäße besitzen (WALTHER). Die Tumorzellen können vom infiltrativ vorgewachsenen Primärtumor stammen oder aus bereits bestehenden Lungenmetastasen. Bei Fällen mit

Pleura- und Lungenmetastasen ist es allerdings auch möglich, daß die Lungenmetastasen sekundär von der Pleura visceralis aus entstanden sind. So weist z. B. HENKE/LÜBARSCH auf die häufig hochgradige Carcinose der Pleura ohne Mitbeteiligung der Lunge hin.

Die Entstehung von Peritonealmetastasen ist möglich:

1. durch Implantation von in die Bauchhöhle gelangter Tumorzellen, die sich von hämatogen entstandenen Metastasen der Bauchorgane abgelöst haben.
2. durch lymphogene Verschleppung von Geschwulstemboli (Das Peritoneum besitzt im Gegensatz von Pleura und Pericard Lymphgefäße).

Bei unseren Fällen mit Peritonealmetastasen wurde bei der Sektion u. a. Metastasen im Zwerchfell, Ovar, Omentum majus und in der Leber festgestellt. Ob die Peritonealmetastasen auf dem Lymphweg von diesen Organen aus entstanden sind oder ob die Tumorzellen erst in die freie Bauchhöhle gelangt sind und sich dann auf dem Peritoneum implantierten, konnte nicht eruiert werden.

Das klinische Auftreten der Metastasen in den serösen Häuten erfolgte bei den einzelnen Fällen zu verschiedenen Zeitpunkten und ist für die einzelnen Fälle aus Abb. 1 ersichtlich. Bei 6 von unseren 7 Fällen war das symptomfreie Intervall nach der Sanierung des Primärtumors (Radikaloperation) sehr lang. Es betrug durchschnittlich 2,1 Jahre.

Bei 1 Fall von 7 Fällen konnte kein symptomfreies Intervall festgestellt werden, da die Metastasen bereits bei der Untersuchung des Primärtumors festgestellt wurden. Die Anamnese war jedoch bei diesen Fällen wesentlich länger (3 Jahre), als bei den obengenannten Fällen (durchschnittlich 9 Monate), so daß die Entwicklung der Metastasen bei diesem Fall wahrscheinlich nicht viel schneller erfolgte als bei den übrigen 6 Fällen.

Die klinische Symptomatologie der Metastasen:

3 von 7 Fällen klagten über Symptome, die auf Pleurametastasen allein hinwiesen: Schmerzen im Brustbereich und Atemnot. Bei Fall 1 wurde im Röntgenbild und durch die Perkussion ein Pleuraerguß festgestellt. Die Untersuchung des Pleuraexsudates auf Tumorzellen fiel negativ aus.

2 von 7 Fällen zeigten Beschwerden, die auf eine Metastasierung in die Pleura und in das Pericard schließen ließen. Schmerzen in der Brustgegend, Atemnot und Herzbeklemmung.

1 Fall von 7 Fällen klagte über Beschwerden, die auf Pericard und Peritonealmetastasen hinwiesen: Herzbeschwerden und Oedeme, Uebelkeit, Erbrechen und Harnretention.

1 Fall von 7 Fällen zeigte eine auf Peritonealmetastasen allein verdächtige Symptomatologie: Monatelange abdominelle Beschwerden unbestimmter Natur.

Der klinische Verlauf: Dauer der Anamnese, Behandlungsbeginn, das klinische Auftreten der Metastasen und der exitus sind für die einzelnen Fälle in Abb. 1 dargestellt. Die Durchschnittswerte sollen hier angeführt werden:

1. Die durchschnittliche Dauer der Anamnese betrug 13 Monate.
2. Das durchschnittliche Intervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Metastasen betrug 40 Monate. Wir fanden Zeitdifferenzen zwischen 0 und 11,1 Jahren.
3. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Metastasen betrug 3 Monate, wobei die Werte zwischen 6 Wochen und 6 Monaten schwankten.
4. Die Dauer des gesamten Krankheitsverlaufes betrug durchschnittlich 4,7 Jahre, wobei sich der kürzeste Krankheitsverlauf über 9 Monate, der längste über 11,4 Jahre erstreckte.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Zeitspanne vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der ersten Metastasen in den serösen Häuten ausgesprochen lang war (durchschnittlich 3,4 Jahre), während nach dem Auftreten der Metastasen sehr bald — nach durchschnittlich 3 Monaten — der Tod eintrat.

Der exitus erfolgte bei den einzelnen Fällen unter verschiedenen Erscheinungen:

4 von 7 Fällen kamen im kachektischen Zustand an ihrer Metastasierung in die serösen Häute ad exitum, ohne daß klinisch weitere Organmetastasen festgestellt werden konnten.

1 Fall von 7 Fällen starb interkurrent, nachdem klinisch nur eine Metastasierung in die serösen Häute diagnostiziert worden war.

Bei 2 von 7 Fällen wurden 2-4 Wochen ante exitum weitere Organmetastasen in Leber, Skelettsystem und Gehirn klinisch diagnostiziert.

Die Sektion: Sie bestätigte die klinischen Befunde mit Ausnahme eines Falles, bei dem Pericardmetastasen vermutet wurden, in der Sektion aber keine Pericardmetastasen, sondern eine Metastasierung in die Pleura mediastinalis gefunden wurde.

Tabelle 11 zeigt eine Gegenüberstellung der klinischen Befunde und der Sektionsbefunde:

Tabelle 11

Vergleich der klinischen Diagnose mit den Sektionsbefunden.

Klinische Befunde	Sektionsbefunde
Fall 1: Pleurametastasen	Pleurametastasen
Fall 2: Pleurametastasen	Metastasen in Pleura, Peritoneum Lunge, Haut Ovar
Fall 3: Pleurametastasen (ante exitum: Gehirnmetastasen)	Metastasen in Pleura und Gehirn
Fall 4: Pleura- und Pericardmet. (ante exitum: Leber- und Knochenmetastasen)	Metastasen in Pleura, Pericard, Lunge, Leber, Knochen, Niere

Klinische Befunde

- Fall 5: Pleura- und Pericard-
metastasen
Fall 6: Metastasen in Pericard
und Peritoneum
Fall 7: Peritonealmetastasen

Sektionsbefunde

- Metastasen in Pleura, Pericard,
Peritoneum, Haut, Zwerchfell
Metastasen in Pleura mediastinalis,
Omentum majus, Knochen
Metastasen in Peritoneum, Pleura,
Leber.

Abschließend kann gesagt werden, daß 5 von 7 Fällen bis zum exitus eine Symptomatologie aufwiesen, die durch eine Metastasierung in die serösen Häute hervorgerufen wurde, während 2 von 7 Fällen ante exitum weitere Organmetastasen zeigten.

DER LEBERTYPUS (6 Fälle)

Bei 5 dieser 6 Fälle wurde das Krankheitsgeschehen ausschließlich beherrscht durch Lebermetastasen. Ein Fall von 6 Fällen zeigte klinisch keine Metastasen (auch nicht in der Leber). Wir haben ihn trotzdem unter die Lebertypen eingereiht, da er bei der Sektion ausschließlich eine — wenn auch kleine — Metastasierung in die Leber aufwies. Im Folgenden sollen diese 6 Fälle näher ausgeführt werden.

Das Alter bei Behandlungsbeginn betrug durchschnittlich 44 Jahre, wobei die jüngste Patientin 26, die älteste 62 Jahre zählte.

Die Histologie der Primärtumoren geht aus Tabelle 12 hervor.

Tabelle 12

Die Verteilung der Histologie beim Lebertypus.

Ca	solidum	solidum pt.	adenomat. cylindrocell.
simplex	2	1	1
simplex pt. scirrhosum	2	—	—

Die Metastasen: Der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen wurde weitgehend von der Sanierung des Primärtumors beeinflusst.

Bei 4 von 6 Fällen wurde der Primärtumor radikal operiert und nachbestrahlt. Bei diesen Fällen betrug das symptomfreie Intervall bis zum Auftreten der Lebermetastasen durchschnittlich 4,7 Monate.

2 von 6 Fällen wurden wegen Inoperabilität des Primärtumors (Stadium III und IV) ausschließlich mit Röntgenstrahlen behandelt. Diese Fälle zeigten ein symptomfreies Intervall von nur 6 Wochen und 3,5 Monaten.

Die klinische Symptomatologie der Lebermetastasen:

Die Diagnose auf Lebermetastasen konnte auf Grund folgender Angaben und Untersuchungen gestellt werden:

1. Der Angaben der Patientin (Schmerzen im Oberbauch, „Gelbsucht“).
2. Der klinischen Untersuchung (Palpation und Perkussion der Leber und des Bauches — Ascites).
3. Der Untersuchung des Ascitespunktates.

4. Der Blutuntersuchung: Bilirubinwerte

Werte der alkalischen Phosphatase.

In unseren Krankengeschichten fanden wir folgende Angaben:

- ad 1. Die Metastasierung in die Leber machte sich bei 3 von 6 Fällen subjektiv als Druckschmerz im Oberbauch, „Gelbsucht“, und in einer Vergrößerung des Bauchumfanges bemerkbar. Ein Fall von 6 Fällen klagte über Atemnot und leichte Gelbfärbung der Haut. Die übrigen 2 Fälle zeigten subjektiv keine Beschwerden.
- ad 2. Bei der klinischen Untersuchung war die Leber bei 5 von 6 Fällen palpatorisch vergrößert, und zwar konnte 3 mal ein knotiger Tumor und 2 mal ein glatter Tumor mit scharfem Rand palpiert werden. Perkutorisch wurde bei 3 dieser 5 Fälle ein Ascites diagnostiziert.
- ad 3. Das Ascitespunktat wurde bei 2 von 3 Fällen auf Tumorzellen untersucht. Die Befunde fielen jedoch negativ aus.
- ad 4. Entsprechend der Gelbfärbung wurde bei 4 von 6 Fällen eine deutliche Erhöhung der Bilirubinwerte im Blut festgestellt. Die Werte schwankten zwischen 2,5 und 11,5 mg $\%$ (normaler Wert 1,3 mg $\%$).
Ebenso waren bei diesen Fällen die Werte der alkalischen Phosphatase im Blut erhöht. Normalerweise wird die alkalische Phosphatase in der Leber abgebaut. Sie ist darum häufig bei Leberschädigung im Blut erhöht. Wir fanden Werte zwischen 12,5 und 21,5 Einheiten (normale Werte 2-4 Einheiten).

Der klinische Verlauf: Das Krankheitsgeschehen — Anamnese, Behandlungsbeginn, Auftreten der Lebermetastasen, exitus — ist für die einzelnen Fälle in Abb. 1 dargestellt. Die wichtigsten Zeitangaben seien hier nochmals zusammengefaßt:

1. Die Dauer der Anamnese betrug durchschnittlich 5 Monate.
2. Die durchschnittliche Zeitspanne von Behandlungsbeginn bis zum Auftreten der Lebermetastasen betrug 6 Monate, wobei Schwankungen zwischen 6 Wochen und 12 Monaten beobachtet werden konnten.
3. Die Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Lebermetastasen betrug durchschnittlich 1 Monat. Es traten Schwankungen zwischen 3 und 5 Wochen auf.
4. Die gesamte Zeitspanne vom Beginn des Leidens bis zum exitus zeigte einen Durchschnittswert von 12 Monaten, wobei der kürzeste Krankheitsverlauf 2 Monate, der längste 2,1 Jahre betrug.

Bei diesen Zeitangaben konnten wir einen Fall nicht berücksichtigen, da bei ihm — wie bereits erwähnt — während des gesamten Krankheitsverlaufs keine Metastasen diagnostiziert werden konnten. Erst die Sektion deckte eine diskrete Metastasierung in die Leber auf.

Auffallend ist bei diesen Zeitangaben der rapide Krankheitsverlauf des Lebertyps nach dem Auftreten der Lebermetastasen. Die Todesursache war bei den einzelnen Fällen verschieden:

4 von 6 Fällen kamen im kachektischen Zustand an ausgedehnter Lebermetastasierung ad exitum. Klinisch wurden keine weiteren Organmetastasen diagnostiziert.

1 Fall von 6 Fällen starb an den Folgen der Brustdrüsenoperation. Da die Leber vor der Operation leicht palpabel war, kann man annehmen, daß der Körper durch bereits bestehende Lebermetastasen geschwächt war.

1 Fall von 6 Leberfällen kam an einer interkurrenten Erkrankung ad exitum, nachdem er 8,5 Jahre symptomfrei gelebt hatte. Erst die Sektion deckte eine diskrete Lebermetastasierung auf.

Die Sektion: Sie zeigte bei allen Fällen Lebermetastasen: 5 mal war die Leber vollkommen durchsetzt von Metastasen, und zwar 3 mal knotig und 2 mal diffus. Bei einem Fall zeigte sich die bereits oben erwähnte discrete Lebermetastasierung. Ueber die Verteilung der Metastasen in den einzelnen Organen gibt Tabelle 12 Auskunft:

Tabelle 13

Metastasen in .	Anzahl der Fälle	Metastasen in :	Anzahl der Fälle
Leber	6	Haut	1
Lungen	5	Pleura	1
Lymphknoten	4	Dura mater	1
Skelettsystem	3	Hypophyse	1

2 Fälle mit Lymphknotenmetastasen zeigen u. a. ein Befallensein der periportal Lymphknoten. Bei diesen beiden Fällen ist es also denkbar, daß es sich bei der Gelbfärbung der Haut um einen Verschluß-ikterus gehandelt hat, während bei den anderen beiden Ikterusfällen die hepatocelluläre Genese wahrscheinlich ist.

Die Metastasierung in die periportal Lymphknoten erfolgte mit großer Wahrscheinlichkeit sekundär von der Leber aus oder als hämatogene Streuung. Eine primär lymphogene Metastasierung in die abdominalen Lymphknoten wäre nur denkbar in Form eines retrograden Transportes nach Entfernung oder Verstopfung aller thorakalen Lymphabflußwege (HENKE/LUBARSCH). Unsere beiden Fälle zeigten aber nach operativer Ausräumung der axillären Lymphknoten eine sehr geringe Lymphknotenmetastasierung im Thoraxbereich (Fall 1: axilläre Lymphknotenmetastasen der Gegenseite; Fall 2: paratracheale Lymphknotenmetastasen).

Die Feststellung, daß nur bei 5 unserer 6 Leberfälle Lungenmetastasen gefunden wurden, könnte — nach WALTHER — durch cava-portale Anastomosen (Umgehung der Lunge) erklärt werden.

DER GEHIRNTYPUS (2 Fälle).

Bei 2 von unseren 124 Fällen konnten wir eine ausschließliche Metastasierung in das Gehirn beobachten. Wir faßten deshalb diese beiden Fälle als den Gehirntypus zusammen und wollen im Folgenden den Krankheitsverlauf dieser beiden Fälle beschreiben.

Fall 1: 44jährige Patientin — 1 Jahr nach der Radikaloperation links (Ca solidum simplex): Kopfweg, Erbrechen, Schwindel — Operation in der neurochirurgischen Klinik: Entfernung eines pflaumengroßen

Tumors aus dem rechten Kleinhirn — 3 Monate beschwerdefrei — dann Auftreten von Dysarthrie, Lähmungen und Störungen der vegetativen Zentren (Atmung, Wärmeregulation) — 3 Monate später exitus an cerebraler Atemlähmung. Sektion: Recidiv in der rechten Kleinhirnhemisphäre, Metastasen in den Rückenmarkshäuten.

Fall 2: 51jährige Patientin — 22 Monate nach der Radikaloperation rechts (Ca solidum simplex pl. scirrhosum): sensorische Sprachstörungen, Affektlabilität, Erbrechen, Kopfweg, Schluckbeschwerden — 4,5 Monate später exitus an Bronchopneumonie (Aspiration). Sektion: Mandarinen-große Metastase im linken Frontalhirn mit perifokalem Hirnödem, axilläre Lymphknotenmetastase (Recidiv in der ausgeräumten Axilla).

Es ist auffällig, daß in beiden Fällen die Gehirnmetastasen relativ früh nach der Mammaoperation auftraten. MINKOWSKY weist auch auf das frühe Auftreten von Gehirnmetastasen hin. Es besteht die Frage, ob die Metastasierung ins Gehirn tatsächlich früher erfolgt als in andere Organe oder ob das frühe Auftreten der Gehirnmetastasen nicht damit zusammenhängt, daß im Zentralnervensystem krankhafte Prozesse sehr schnell zu einer klinischen Symptomatologie führen, während sie in anderen Organen längere Zeit hindurch latent bleiben können.

Zusammenfassend sollen folgende Zeitangaben aus dem Krankheitsverlauf wiedergegeben werden:

1. Die Dauer der Anamnese betrug 2 Wochen und 1 Monat.
2. Die durchschnittliche Zeitspanne vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Gehirnmetastasen betrug 17 Monate (12 und 22 Monate).
3. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Gehirnmetastasen betrug 5,5 Monate (4 und 7 Monate).
4. Der gesamte Krankheitsverlauf betrug durchschnittlich 2 Jahre (20 und 28 Monate).

DER LYMPHTYPUS (4 Fälle).

Alle unseren bis jetzt beschriebenen Fälle zeigten primär eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten. Später wurde das Krankheitsbild aber beherrscht durch die hämatogenen Fernmetastasen verschiedenster Lokalisation. Wir fanden nun bei der Durchsicht unseres Materials 4 Fälle, bei denen im Krankheitsverlauf immer wieder regionäre Lymphknotenmetastasen auftraten, ohne daß es zu einer hämatogenen Metastasierung kam. Diese 4 Fälle haben wir als Lymph-typus zusammengefaßt.

Das Alter: Das Durchschnittsalter bei Behandlungsbeginn betrug 63,5 Jahre. Die jüngste Patientin zählte 43 Jahre, die älteste 88 Jahre.

Die Histologie: Die Primärtumoren zeigten folgende histologische Befunde:

Tabelle 14

Die Histologie beim Lymptypus.

Ca	solidum	adenomatosum
simplex	2	1
scirrhusum	1	

Die Metastasen: Das Zeitintervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Lymphdrüsenmetastasen ist weitgehend abhängig von der Behandlung des Primärtumors. Bei 3 von 4 Fällen wurde dieser radikal operiert (Mammaamputation mit axillärer Drüsen-ausräumung). Das symptomfreie Intervall betrug bei diesen Fällen durchschnittlich 4,1 Jahre. 1 Fall wurde wegen Inoperabilität des Primärtumors (Stadium IV) nur bestrahlt. Hier trat bereits 6 Wochen nach Behandlungsbeginn in der Axilla eine Metastase auf.

Der klinische Verlauf: Die Diagnose der Lymphknotenmetastasen wurde aus dem Palpationsbefund gestellt. Wegen der großen Unterschiede im Krankheitsverlauf sollen die Fälle einzeln beschrieben werden.

Fall 1: 5,1 Jahre nach Radikaloperation links: Auftreten von supraclaviculären Drüsen links und rechts, die durch Bestrahlung innert 2 Monaten zum Verschwinden gebracht werden konnten. Nach 7,5 Monaten Symptombfreiheit: Auftreten einer Drüsenmetastase parasternal links, die auch durch Bestrahlung geheilt werden konnte. Nach 2,4 Jahren Symptombfreiheit: Beschwerden seitens einer Ösophagusstenose — 2 Monate später exitus an Pleuraempyem.

Fall 2: 4,3 Jahre nach Radikaloperation links: Lokalrecidiv, das durch Bestrahlung zum Verschwinden gebracht werden konnte. Nach 3 Jahren Symptombfreiheit: Auftreten von leicht schmerzhaften Drüsenmetastasen axillär und infraclaviculär rechts. 7 Wochen später exitus an Herzinsuffizienz.

Fall 3: 3,5 Jahre nach Radikaloperation links: Lokalrecidiv mit axillären und infraclaviculären Drüsenmetastasen links. Die Drüsen konnten durch Bestrahlung zum Verschwinden gebracht werden; das Tumorrecidiv exulcerierte. 7 Monate später exitus an Verblutung aus der Arteria mammaria interna, die vom Tumorrecidiv arrodiert worden war.

Fall 4: Primärtumor links exulceriert — wegen Inoperabilität Behandlung mit Röntgenstrahlen — 6 Wochen später: Auftreten von axillären Lymphdrüsenmetastasen — 2 Wochen später exitus an Altersschwäche mit 88 Jahren.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß nur in einem Fall ein Lymphdrüsenrecidiv in der ausgeräumten Axilla beobachtet wurde. Bei den übrigen Fällen erfolgte eine Metastasierung in die supra- oder infraclaviculären oder in die parasternalen Lymphdrüsen.

Die wesentlichen Zeitangaben aus dem Krankheitsverlauf sollen nochmals betont werden: (siehe auch Abb. 1.)

1. Die Dauer der Anamnese betrug durchschnittlich 2 Monate.
2. Das Zeitintervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Lymphmetastasen betrug durchschnittlich 39 Monate.
3. Die Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Lymphknotenmetastasen betrug durchschnittlich 23 Monate.
4. Die durchschnittliche Dauer des gesamten Krankheitsverlaufes war 64 Monate.

Die Sektion: Die Autopsie zeigte — abgesehen von einem Fall, der infiltrativ ins Mediastinum, Pericard und Sternum gewachsen war — nur Lymphknotenmetastasen. Wir vergleichen die bei der Sektion festgestellten Metastasen mit denen, die bereits klinisch diagnostiziert wurden.

Tabelle 15

Gegenüberstellung der bei der Sektion festgestellten Lymphknotenmetastasen zu den klinisch diagnostizierten.

Sektion		klinisch diagnostiziert
4 axilläre Ly-Knoten	(1 bestrahlt)	3 axilläre Ly-Knoten
2 infraclavic. Ly-Knoten	(1 bestrahlt)	2 infraclav. Ly-Knoten
1 supraclavic. Ly-Knoten	(bestrahlt)	1 supraclav. Ly-Knoten
1 parasternaler Ly-Knoten	(bestrahlt)	1 parastern. Ly-Knoten
1 cervicaler Ly-Knoten	—	
1 bifurkaler Ly-Knoten	—	

Die Diagnose des bifurkalen Lymphknotens wurde vermutungsweise auf Grund der bereits beschriebenen Ösophagusstenose (Fall 1) gestellt. Diese Metastase wucherte in die Pleurahöhle und verursachte ein Pleuraempyem.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß — gemäß den Lymphabflußwegen der Mamma — die axillären Lymphknoten am häufigsten befallen wurden. Erst wenn diese operativ entfernt oder verstopft waren, erfolgte die Metastasierung in die infra- oder supraclaviculären und in einem Fall außerdem in die cervicalen parasternalen und bifurkalen Lymphknoten.

DER MISCHTYPUS (54 Fälle).

Als Mischtypus haben wir diejenigen Fälle bezeichnet, die klinisch Symptome von Metastasen verschiedenster Lokalisation aufwiesen. Diese Metastasen traten gleichzeitig oder in kurzem Zeitabstand voneinander auf. Der größte Abstand betrug 6 Wochen.

Das Alter: Das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn betrug 54,8 Jahre, wobei die jüngste Patientin 31, die älteste 77 Jahre zählte.

Die Histologie der Primärtumoren ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 16

Die Verteilung der Histologie beim Mischtypus.

Ca	solidum	solidum pt. adenomatosum	planocell.
simplex	16	7	2

Ca	solidum	solidum pt. adenomatosum	planocell.
scirrhosum	16	2	—
simpl. pt. scirrhos.	7	—	—

Bei 4 von 54 Fällen konnte die Histologie des Primärtumors nicht ermittelt werden. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß das Ca solidum simplex und das Ca solidum scirrhosum am häufigsten vertreten waren.

Die Metastasen: Das Intervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum Auftreten der Metastasen ist für die einzelnen Fälle in Abb. 1 dargestellt. Es ist weitgehend abhängig von der Sanierung des Primärtumors: Bei 44 von 54 Fällen wurde dieser radikal operiert und nachbestrahlt. Bei diesen Fällen betrug das symptomfreie Intervall durchschnittlich 16,5 Monate.

Bei 3 von 54 Fällen wurde der Primärtumor wegen Inoperabilität (Stadium 4) nur mit Röntgenstrahlen behandelt. Diese Fälle zeigten ein symptomfreies Intervall von nur durchschnittlich 8 Monaten.

7 von 54 Fällen kamen mit bereits bestehenden Fernmetastasen in die Behandlung. Es konnten also bei diesen Fällen kein symptomfreies Intervall beobachtet werden. Der Primärtumor wurde bei diesen Fällen palliativ bestrahlt.

Wir konnten bei 13 von 54 Fällen bestimmte Metastasenkombinationen beobachten: 8mal traten Metastasen in der Lunge und im Skelett fast gleichzeitig klinisch in Erscheinung (d. h. bis zu einem Intervall von 6 Wochen). 5mal wurde das kombinierte Auftreten von Lungen- und Hautmetastasen beobachtet. Diese Feststellungen stimmen mit der Theorie der hämodynamischen Metastasenentstehung (SCHINZ, WALTHER) überein: Die Lunge wurde bei diesen Fällen als Primärfilter zuerst von Metastasen befallen. — 41 von 54 Fällen zeigten das kombinierte Auftreten (Intervall bis zu 6 Wochen) von Metastasen in den Organen Lunge, Leber, Knochen, Haut und Gehirn in den verschiedensten Kombinationen.

Die klinische Symptomatologie der Metastasen: Die klinischen Symptome der Fälle des Mischtypus sind den verschiedensten Metastasencombinationen entsprechend sehr mannigfaltig. Wir wollen hier nicht auf die einzelnen Fälle eingehen, sondern auf die klinischen Symptome der vorher beschriebenen reinen Organtypen verweisen, die wir in der jeweiligen Kombination bei den Fällen des Mischtypus auch beobachten konnten.

Der klinische Verlauf: Der Verlauf des Leidens ist für die einzelnen Fälle aus Abb. 1 ersichtlich. Zusammenfassend sollen die wichtigen Zeitabschnitte des Krankheitsverlaufes aufgeführt werden:

1. Die Dauer der Anamnese betrug durchschnittlich 8 Monate, wobei Schwankungen zwischen 2 Wochen und 6 Jahren beobachtet wurden.
2. Das durchschnittliche Intervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zur klinischen Diagnose der Metastasen betrug 15 Monate. Die Zeitangaben schwankten zwischen 0 und 5,3 Jahren.

3. Die Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Metastasen betrug durchschnittlich 6,3 Monate. Die kürzeste Ueberlebenszeit dauerte 3 Wochen, die längste 2,9 Jahre.
4. Der gesamte Krankheitsverlauf zeigte eine durchschnittliche Dauer von 29,3 Monaten, wobei Schwankungen zwischen 2 Monaten und 6,7 Jahren beobachtet werden konnten.

Der Tod trat bei den einzelnen Fällen unter verschiedenen Erscheinungen ein:

51 von 54 Fällen kamen an allgemeiner Metastasierung in 4 bis 12 Organen ad exitum. Die Generalisierung der Metastasen erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten: Bei 19 von 51 Fällen trat sie schlagartig 1 bis 3 Monate ante exitum auf, während 32 von 51 Fällen 3 bis 22 Monate mit den Symptomen von Metastasen in 2 Organen lebten und die Generalisierung erst kurz vor dem Tode auftrat.

3 von 54 Fällen kamen an interkurrenten Erkrankungen ad exitum, ohne daß klinisch Metastasen in Erscheinung traten. Die Sektion zeigte aber bei diesen Fällen Metastasen in 3 bis 5 Organen, so daß anzunehmen wäre, daß diese Metastasen zu einem späteren Zeitpunkt auch klinisch in Erscheinung getreten wären.

Die Sektion: Bei der Autopsie wurde bei allen 54 Fällen eine generalisierte Metastasierung gefunden. Folgende Tabelle bringt eine Gegenüberstellung der klinisch diagnostizierten Metastasen und der durch die Sektion festgestellten Metastasen.

Tabelle 18

Vergleich zwischen klinisch diagnostizierten und bei der Sektion gefundenen Metastasen.

Metastasen in:	Klinik	Sektion	Metastasen in:	Klinik	Sektion
Skelettsystem	18	44	Niere	—	9
Lungen	22	41	Peritoneum	—	9
Ly-Knoten	10	40	Milz	—	9
Leber	6	38	Schilddrüse	—	8
Pleura	14	31	Zwerchfell	—	7
Haut	16	26	Verdauungstrakt	—	7
Ovar	—	15	Douglas	1	5
Gehirn	3	14	Uterus	—	2
Nebenniere	—	14	Harnblase	—	1
Pericard	—	11	Herz	—	1

Die große Anzahl der klinisch nicht diagnostizierten Metastasen kann erklärt werden erstens durch die häufig sehr geringfügige Metastasierung, die zu keinem Funktionsausfall führte und zweitens durch die oft beobachtete schlagartige Generalisierung der Metastasen, die sofort den Tod herbeiführte.

Auffallend ist, daß bei der Autopsie bei 44 Fällen eine Metastasierung ins Skelettsystem gefunden wurde, während nur 41 Fälle Lungenmetastasen aufwiesen. Schon bei der Beschreibung des Knochen-

typus zeigt sich eine Discrepanz zwischen der Metastasierung in die Lungen (Primärfilter) und in das Skeletsystem (Sekundärfilter) in dem Sinne, daß das Sekundärfilter häufiger der Sitz von Metastasen war als das Primärfilter. Bereits beim Knochentypus wiesen wir auf die Möglichkeit einer Metastasierung in die Rippen per contuitatem von der Brustwand aus hin. Von unseren 44 Fällen (Mischtypus) mit Knochenmetastasen zeigten 8 Fälle auch Rippenmetastasen.

Bei 40 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen festgestellt. 12 mal davon waren die regionären Lymphknoten allein befallen. Bei weiteren 12 Fällen waren regionäre und mediastinale oder abdominale Lymphdrüsen befallen. Bei den übrigen 16 von 40 Fällen waren nur die abdominalen und bzw. oder die mediastinalen Lymphknoten von Metastasen befallen.

Die Leber, die Pleura und die Haut waren die Organe, welche nach Knochen, Lungen und Lymphknoten am häufigsten von Metastasen befallen waren.

DIE THERAPIE

Der Uebersicht wegen soll die Therapie der einzelnen Typen gemeinsam besprochen werden. Wir unterscheiden:

A. Die Behandlung der Primärtumoren. Sie soll hier nur kurz in Form einer tabellarischen Uebersicht berücksichtigt werden.

Tabelle 19

Die Therapie der Primärtumoren.

Typus	Anzahl der Fälle	operiert und nachbestrahlt	ausschließl. bestrahlt	
			cancericid	palliativ
Mischtypus	54	44	3	7
Knochentypus	31	22	5	4
Lungentypus	12	9	2	1
Hauttypus	8	2	—	6
Typus d. s. Häute	7	6	—	1
Lebertypus	6	4	2	—
Lymphtypus	4	3	—	1
Gehirntypus	2	2	—	—

Bei den Primärtumoren, die nur bestrahlt wurden, handelte es sich um Fälle, die entweder lokal inoperabel waren (Stadium III oder IV) oder die bereits bei Behandlungsbeginn Fernmetastasen aufwiesen.

Den weitaus größten Prozentsatz von inoperablen Primärtumoren fanden wir beim Hauttypus, da der Primärtumor bei fast allen Fällen infiltrativ und zerstörend in die Haut gewachsen war und von dort aus weiter in die Haut streute.

B. Die Behandlung der Metastasen. In Abhängigkeit von der applizierten Behandlungsart unterscheiden wir 3 große Gruppen:

1. Metastasen, die ausschließlich mit Röntgenstrahlen behandelt wurden.

2. Metastasen, die ausschließlich mit Perandren behandelt wurden,
3. Metastasen, die sowohl mit Röntgenstrahlen als auch mit Perandren behandelt wurden.

Diese 3 Gruppen sollen nun ausführlicher beschrieben werden, wobei wir nicht mehr die klinischen Metastasierungstypen betrachten und vergleichen, sondern — der Uebersicht wegen — die einzelnen Metastasen ihrer Lokalisation nach geordnet haben. Es ist daher begreiflich, daß die Anzahl der behandelten Metastasen größer ist als die Anzahl der Fälle innerhalb der entsprechenden Typen.

1. Die alleinige Röntgenbehandlung

Bei 51 von 124 Fällen wurde eine alleinige Bestrahlung der Metastasen durchgeführt. (Die Bestrahlung der regionären Lymphknotenmetastasen wurde dabei nicht berücksichtigt). Das Stadium bei Behandlungsbeginn der Metastasen war immer ein fortgeschrittenes. Schmerzen, der Röntgen- und der klinische Untersuchungsbefund gaben die Indikation zur Bestrahlung. Diese wurde teilweise als Palliativbestrahlung (unter 2000 rl) teilweise mit cancericider Strahlendosis (über 2000 rl) ausgeführt.

Tabelle 20 zeigt eine Zusammenstellung der mit Röntgenstrahlen behandelten Metastasen, die Applikationsform und den therapeutischen Effekt.

Tabelle 20
Die Röntgenbestrahlung der Metastasen (51 Fälle).

Lokalisation der Metastasen	Anzahl	Applikationsform		Therapeut. Effekt		
		palliat.	canceric.	posit. palliat. Effekt	Symptomfreiheit Früh- resultat	Spät- resultat
Knochen	22	10	12	21	2	1
Haut	19	6	13	11	9	4
Lungen	4	2	2	3	—	—
Leber	3	1	2	2	—	—
Gehirn	3	2	1	—	—	—

Als positiven Palliativeffekt haben wir jene Folgen der strahlentherapeutischen Behandlung angesehen, die zu einer mindestens 2 Monate dauernden deutlichen Besserung des lokalen und allgemeinen Befindens geführt haben.

Unter Frühresultat verstehen wir die bis zu einem Jahr dauernde Heilung einer Metastase.

Spätresultat bedeutet eine Heilung, die über ein Jahr andauerte. Bei unseren Fällen erstreckte sie sich bei

einer Knochenmetastase über 1,1 Jahre,
vier Hautmetastasen über 1,5, 3,1, 3,5, 4,5 Jahre.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Röntgenbestrahlung der Metastasen in 78 % der Fälle eine subjektive Besserung zur Folge hatte.

Eine Symptomfreiheit konnte jedoch nur bei Knochen- und Hautmetastasen beobachtet werden. Die Knochenmetastasen zeigten eine deutliche Sklerosierung des vorher osteolytischen Prozesses — WULFF konnte dieselben Beobachtungen bei 3 von 44 bestrahlten Knochenmetastasen anstellen —, die Hautmetastasen verschwanden vollkommen.

2. Die Hormonbehandlung.

21 von 124 Fällen wurden mit Perandren behandelt und zwar 4 davon ausschließlich mit Perandren und 17 kombiniert mit Perandren und Röntgenstrahlen.

Die Indikation. Im Jahre 1939 wurde von ULRICH und LOESER erstmalig über klinische Erfahrungen der Androgenbehandlung bei Mamma-Ca berichtet und sowohl die belebende Wirkung auf den allgemeinen Zustand als auch die direkte Beeinflussung der Tumorzellen im Sinne einer histologischen und klinischen Rückbildung hervorgehoben. Seitdem liegen zahlreiche Arbeiten, vor allem von amerikanischen Autoren, über positive Ergebnisse der Androgenbehandlung besonders bei fortgeschrittenen Mamma-Ca-Fällen vor. Wenn auch diese Therapie nicht bei allen Fällen erfolgreich ist — es spielen wahrscheinlich konstitutionelle Momente eine Rolle (HOHL, SCHINZ) — so ist heute doch die Indikation zur Perandrenbehandlung bei allen Mamma-Ca-Fällen mit Metastasen bis zum Alter von 60 Jahren gegeben. Bei Patientinnen über 60 Jahren wurde keine Wirkung mit männlichen Sexualhormon festgestellt, was mit der hormonellen Umstellung in diesem Alter — Vorherrschen des androgenen Hormons — zusammenhängen dürfte. Es wurde bei solchen Fällen die Behandlung mit weiblichem Sexualhormon versucht und in einigen Fällen Erfolge erzielt (HOHL).

Die Applikation. Die Wirkung einer Perandrenkur ist — abgesehen von konstitutionellen Faktoren — von der Dosierung abhängig. HOHL und SCHULZ stellten folgendes Dosierungsschema auf: täglich 150 bis 200 mg Perandren in ölgiger Lösung bis zu einer Gesamtdosis von 2000 bis 4000 mg; nach Erreichung des therapeutischen Effektes: Fortführung als Dauerbehandlung d. h. wöchentlich 100 bis 200 mg Perandren als Kristallform in 1 oder 2 Injektionen; bei Verschlimmerung des Prozesses: Einleitung eines zweiten hochdosierten Hormonstoßes.

Abgesehen von 2 Fällen, bei denen die Perandrenkur teilweise vom Hausarzt durchgeführt wurde, wurde dieses Behandlungsschema bei den unten angeführten Fällen angewandt. Es konnten jedoch bei 6 von 21 Fällen — wegen plötzlichem exitus — nicht vollständig durchgeführt werden. Eine primäre Unverträglichkeit des Perandrens konnte bei unseren Fällen nicht beobachtet werden.

Die Nebenerscheinungen. Sie sollen hier für alle mit Perandren behandelten Fälle besprochen werden, auch für die Fälle mit kombinierter Therapie (Perandren und Röntgen).

Bei 9 von 21 Fällen fanden wir Angaben über Nebenerscheinungen: 7 mal stellte sich eine Vermännlichung der Körperbehaarung und ein Tieferwerden der Stimme ein, 2 mal setzte die Menses aus und es trat Fluor albus auf, 2 mal wurde eine deutliche Alteration der Psyche be-

obachtet, die sich bei einem Fall in Euphorie beim anderen in Depression ausdrückte.

Tabelle 21 zeigt eine Zusammenstellung unserer ausschließlich mit Perandren behandelter Fälle, die Gesamtdosis in mg und den therapeutischen Effekt.

Tabelle 21

Die alleinige Perandrenbehandlung der Metastasen (4 Fälle).

Anzahl der Metastasen	Gesamt- dosis i. mg	pos. Palliat. effekt	Dauer	Symt.- freiht.	Dauer
2 Knochenmetastasen	5500	+	4 Mon.	+	4 Mon.
	1200	+	1 Mon.	—	—
1 Lungenmetastase	4800	—	—	—	—
1 Lebermetastase	4700	+	2 Mon.	—	—

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß die ausschließliche Perandrenbehandlung in 76 % der Fälle einen positiven Palliativeffekt zur Folge hatte. (Schmerzlinderung, Besserung des allgemeinen Zustandes). Die Dauer des Palliativeffektes erstreckte sich über 1 bis 4 Monate und war abhängig von der Dosierung, vom Stadium des einzelnen Falles bei Behandlungsbeginn und von konstitutionellen Faktoren.

Es ist bemerkenswert, daß bei einem Fall die Knochenmetastase (Schädel) ausschließlich durch die Perandrenbehandlung zur Verkleinerung und Sklerosierung gebracht werden konnte. LINDNER und BECKER berichten über die gleichen Beobachtungen an Knochenmetastasen nach Behandlung mit männlichem Keimdrüsenhormon.

Die niedrige Anzahl der mit Perandren behandelten Fälle findet eine Erklärung in der Zusammensetzung unseres Materials. Es wurden für diese Arbeit Fälle aus den Jahren 1924 bis 1951 bearbeitet. Die Hormonbehandlung wird aber erst seit 1947 angewandt.

3. Die Behandlung der Metastasen mit Röntgenstrahlen und Perandren

Bei 17 von 124 Fällen wurden die Metastasen mit einer kombinierten Therapie behandelt. Tabelle 22 gibt Auskunft über die Dosis der applizierten Röntgenstrahlen (palliativ oder cancericid) sowie über die verabreichte Dosis des Perandrens und über den erzielten therapeutischen Effekt.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir mit der kombinierten Therapie in 88 % der Fälle einen positiven Palliativeffekt erzielen konnten, der 1 bis 9 Monate andauerte. Eine Symptomfreiheit konnte bei 4 Knochenmetastasen beobachtet werden (Sklerosierung von vorher osteolytischen Prozessen). Sie dauerte bei unseren Fällen 1 Monat, 8 Monate, 1,1 und 1,3 Jahre.

Tabelle 22

Die kombinierte Behandlung der Metastasen
(Röntgen und Perandren)

Anzahl der Metastasen	Röntg.-Therapie		Perandren in mg.	Palliat.- effekte	Symptomfreiheit	
	palliat	canceric			Früh- resultat	Spät- resultat
<u>Knochenmet.</u>	—	+	9000	+	—	—
9 Fälle	—	+	8800	+	—	—
	—	+	7000	+	+	+
	—	+	6000	+	—	—
	—	+	4000	+	—	—
	—	+	3000	+	+	+
	+	—	2400	+	+	—
	—	+	2000	+	+	—
	—	+	2000	+	—	—
<u>Hautmet.</u>	—	+	4050	+	—	—
2 Fälle	—	+	?	—	—	—
<u>Lebermet.</u>	—	+	5800	+	—	—
2 Fälle	+	—	800	+	—	—
<u>Lungenmet.</u>	—	+	3350	+	—	—
4 Fälle	+	—	1075	—	—	—
	—	+	?	+	—	—
	—	+	?	+	—	—

Vergleichen wir den therapeutischen Effekt der 3 Behandlungsgruppen (alleinige Röntgenbehandlung, alleinige Perandrenbehandlung, kombinierte Therapie), so sehen wir, daß die besten Resultate mit der kombinierten Therapie erzielt werden konnten, wobei neben der Dosierung und dem Stadium der Fälle bei Behandlungsbeginn der Metastasen auch noch konstitutionelle Momente eine Rolle spielen dürften (Ansprechbarkeit auf die Hormonbehandlung).

DISKUSSION

Nach der Beschreibung der einzelnen Typen soll nun anhand von Vergleichen deren unterschiedliches Verhalten in Bezug auf das Alter, die Histologie, das zeitabhängige Auftreten der Metastasen, die Ueberlebenszeit nach erfolgter Metastasierung und die Prognose diskutiert werden.

1. Das Alter.

Folgende Aufstellung zeigt das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn der Primärtumoren für die einzelnen Typen.

Tabelle 23

Das Durchschnittsalter bei Behandlungsbeginn

Lebertypus	6 Fälle	43,8 Jahre
Gehirntypus	2 Fälle	47,5 Jahre
Typus der serösen Häute	7 Fälle	51 Jahre
Mischtypus	54 Fälle	54,8 Jahre
Knochentypus	31 Fälle	55,7 Jahre
Lungentypus	12 Fälle	58,2 Jahre
Lymphtypus	4 Fälle	63,5 Jahre
Hauttypus	8 Fälle	64 Jahre

Wie die Zusammenstellung zeigt, sind große Unterschiede in der Altersverteilung bei den einzelnen Typen vorhanden. Das niedrigste Durchschnittsalter zeigt der Lebertypus mit 43,8 Jahren, das höchste der Hauttypus mit 64 Jahren. Zwischen diesen beiden Extremwerten konnte ein kontinuierlicher Uebergang festgestellt werden.

Die obige Aufstellung würde dafür sprechen, daß Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Organwahl bei der Metastasierung bestehen in dem Sinne, daß bei jüngeren Patientinnen (40- bis 50jährigen) Leber, Gehirn und seröse Häute bei der Metastasierung bevorzugt würden, während ältere Patientinnen (60 bis 70jährige) eher eine Neigung zu lymphogener Metastasierung (Lymphknoten, Haut) aufweisen würden. Unser Zahlenmaterial ist jedoch zu klein, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können.

2. Die Histologie.

Tabelle 24 zeigt die Verteilung der Histologie der Primärtumoren bei den einzelnen Metastasierungstypen

Tabelle 24

Die Verteilung der Histologie der Primärtumoren

		Ca solidum			
		simpl.	scirr.	med.	simpl. pt. scirrhos.
Mischtypus	54 Fälle	16	16	—	7
Knochentypus	31 Fälle	8	9	2	2
Lungentypus	12 Fälle	7	1	—	1
Hauttypus	8 Fälle	2	4	—	1
Typ.d.ser.Häute	7 Fälle	6	—	—	1
Lebertypus	6 Fälle	2	—	—	2
Lymphtypus	4 Fälle	2	1	—	—
Gehirntypus	2 Fälle	1	—	—	1

	Ca adeno- mat. simpl.	solid. pt. adenomat.		cylindro cell.	plano- cell.
		simpl.	scirr.		
Mischtypus	—	7	2	—	2
Knochentypus	—	6	4	—	—
Lungentypus	—	3	—	—	—
Hauttypus	—	1	—	—	—
Typ d. ser. Häute	—	—	—	—	—
Lebertypus	—	1	—	1	—
Lymphtypus	1	—	—	—	—
Gehirntypus	—	—	—	—	—

Die Tabelle zeigt große Unterschiede in der Verteilung der Histologie bei den einzelnen Typen. Erwähnenswert ist, daß beim Lungentypus 7 von 12 Fällen und beim Typus der serösen Häute 6 von 7 Fällen die Histologie eines Ca solidum simplex aufwiesen. Der Hauttypus zeigte in 50 % der Fälle die Histologie eines Ca solidum scirrhosum. Auch beim Knochentypus konnte ein — wenn auch geringes Ueberwiegen — des Ca solidum scirrhosum beobachtet werden. Beim Mischtypus entfallen je 16 von 54 Fällen auf das Ca solidum simplex und das Ca solidum scirrhosum.

Diese Werte sind jedoch zu wenig hervorstechend und unterlagen auch mehr oder weniger der Subjektivität des Histologen, so daß wir daraus keine Beziehungen zwischen der Histologie und dem Metastasierungstypus ableiten können.

3. Das zeitabhängige Auftreten der Metastasen.

Das durchschnittliche Zeitintervall vom Auftreten des Primärtumors bis zur klinischen Manifestation der Metastasen geht aus Tabelle 25 hervor.

Tabelle 25

Das Zeitintervall vom Auftreten des Primärtumors bis zum Auftreten der Metastasen

Lebertypus	6 Fälle	11 Monate
Gehirntypus	2 Fälle	20 Monate
Mischtypus	54 Fälle	23 Monate
Lungentypus	12 Fälle	26 Monate
Knochentypus	31 Fälle	35 Monate
Hauttypus	8 Fälle	38 Monate
Lymphtypus	4 Fälle	41 Monate
Typus d. ser. Häute	7 Fälle	53 Monate

Die Zusammenstellung zeigt beträchtliche Unterschiede (bis zu 42 Monate) im durchschnittlichen Intervall vom Krankheitsbeginn bis zum Auftreten der Metastasen. Beim Lebertypus werden die Metastasen am schnellsten manifest, dann folgen der Gehirn-, Misch- und der Lungentypus. Das Zeitintervall wird länger beim Knochen-, Haut- und

Lymphtypus. Mit großem Abstand folgt der Typus der serösen Häute, der ein Intervall von durchschnittlich 53 Monate aufweist.

Das Zeitintervall vom Auftreten des Primärtumors bis zur klinischen Manifestation der Metastasen war von verschiedenen Faktoren abhängig:

1. Von der Ausdehnung der Metastasierung. Es ist einleuchtend, daß ein massives Befallensein eines Organes klinisch eher in Erscheinung tritt als kleine Solitärmetastasen. Eine Ausnahme machen dabei die Hautmetastasen, die zufolge ihrer oberflächlichen Lage auch bei sehr geringer Ausdehnung der klinischen Diagnose zugänglich waren.

Die Ausdehnung der Metastasierung wurde von folgenden Faktoren beeinflusst:

- a. Von der Wachstumsgeschwindigkeit und der Ausbreitungsart des Primärtumors: je schneller und je stärker infiltrativ das Wachstum der Primärgeschwulst war, desto eher konnte sie in die Lymph- oder Blutbahn und in die Nachbarorgane einbrechen und Metastasen setzen.
- b. Von der Gefäßversorgung des von Metastasen befallenen Organes: In kapillarreichen Organen ist die Möglichkeit einer massiven Metastasierung größer (Leber, Gehirn), als in den Organen mit schlechter oder fehlender Blutversorgung (seröse Häute).
2. War das Zeitintervall vom Krankheitsbeginn bis zum Auftreten der Metastasen abhängig von der Organwahl bei der Metastasierung. Wir haben bereits erwähnt, daß die Hautmetastasen sofort nach ihrer Entstehung der klinischen Diagnose zugänglich waren. Bei den übrigen Organen mußte die Metastasierung erst einen größeren Gewebsausfall verursachen, damit sie klinisch in Erscheinung treten konnte. Dieser Gewebsausfall machte sich nun klinisch in der Leber und im Zentralnervensystem — auf Grund deren funktionellen Bedeutung — bereits bei sehr kleinen Prozessen bemerkbar, während z. B. die serösen Häute den durch die Metastasen bedingten Gewebsausfall längere Zeit hindurch kompensieren konnten.

4. Die Ueberlebenszeit nach der Metastasierung.

Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach der klinischen Diagnose der Metastasen ist für die einzelnen Typen aus Tb. 26 zu ersehen.

Tabelle 26

Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach erfolgter Metastasierung.

Lebertypus	6 Fälle	1 Monat
Typus d. ser. Häute	7 Fälle	3 Monate
Gehirntypus	2 Fälle	5,5 Monate
Mischtypus	54 Fälle	6,3 Monate
Lungentypus	12 Fälle	7,8 Monate
Knochentypus	31 Fälle	8,6 Monate
Hauttypus	8 Fälle	21,5 Monate
Lymphtypus	4 Fälle	23 Monate

Auffallend ist der ausgesprochene foudroyante Verlauf beim Lebertypus, dessen Fälle nur noch durchschnittlich 1 Monat nach dem Auftreten der Lebermetastasen leben. Die kurze Ueberlebenszeit nach dem Auftreten der Metastasen beim Typus der serösen Häute findet eine Erklärung in dem bereits beschriebenen auffallend langen Zeitintervall bis zur klinischen Manifestation der Metastasen (53 Monate!).

Mit anderen Worten: Die Metastasen in den serösen Häuten benötigen lange Zeit bis sie klinisch in Erscheinung treten, führen dann aber innert kurzer Zeit ad exitum. — Die Ueberlebenszeit nimmt beim Gehirn-, Misch-, Lungen- und Knochentypus weiter zu. Es folgen dann mit großem Abstand der Haut- und der Lymphtypus. Für diese großen Zeitdifferenzen waren folgende Gründe maßgebend:

1. Die Bedeutung des von Metastasen befallenen Organes im Gesamtorganismus: je lebenswichtiger die Funktion eines Organes ist, umso eher wird der durch die Metastasen bedingte Funktionsausfall den Tod herbeiführen. Waren z. B. wichtige Zentren im Gehirn zerstört oder war die Leber stark befallen, so war dieser Zustand viel kürzere Zeit mit dem Leben vereinbar, als z. B. das Befallensein der Haut oder der Lymphknoten. Letztere, die sogenannten stummen Organe, spielen für die Existenz des Organismus eine untergeordnete Rolle und gefährden durch ihren Funktionsausfall nicht unmittelbar das Leben.
2. Das Wachstumstempo der Metastasen. Dieses wurde von folgenden Faktoren beeinflusst:
 - a) Von der Therapie der Metastasen (Röntgen- und Perandrenbehandlung): Die Haut- und Lymphknotenmetastasen sprachen infolge ihrer oberflächlichen Lage gut auf Röntgenstrahlen an, während die Knochenmetastasen besonders gut auf die Perandrenbehandlung reagierten. Die Leber- und Lungenmetastasen zeigten nach der Röntgen- und Perandrenbehandlung ausschließlich palliative Effekte (vorübergehende Besserung des lokalen und allgemeinen Befindens.)
 - b) Von organspezifischen Faktoren: Die häufig beobachteten kleinen Metastasen in der Lunge bei ausgedehnter Metastasierung im großen Kreislauf lassen vermuten, daß die Lunge ein ausgesprochen ungünstiges Milieu für die Tumorzellen darstellt. KOST, der dieselben Beobachtungen machte, schreibt der Lunge spezielle cytolytische Eigenschaften zu. M. B. SCHMIDT glaubt, daß sich die Tumorzellen in der Lunge bindegewebig abkapseln und daß sie vernichtet werden können.
 - c) Von der allgemeinen Resistenz des Körpers: Alter, Kachexie und interkurrente Erkrankungen schwächen die Widerstandskraft des Organismus und wirken fördernd auf die Wachstumsgeschwindigkeit der Metastasen.

5. Die Prognose.

Zur Beurteilung der Prognose ist das Zeitintervall vom Behandlungsbeginn des Primärtumors bis zum exitus maßgebend. Folgende Aufstellung zeigt die Ueberlebenszeiten bei den einzelnen Metastasierungstypen.

Es überlebten mindestens:

	Mischtypus	Knochentypus	Lungentypus	Hauttypus
1 Jahr	31 von 54	26 von 31	9 von 12	3 von 8
3 Jahre	16 von 54	10 von 31	3 von 12	2 von 8
5 Jahre	4 von 54	5 von 31	1 von 12	1 von 8

	Typ. d. s. Häute	Lebertypus	Lymphtypus	Gehirntypus
1 Jahr	4 von 7	2 von 6	3 von 4	2 von 2
3 Jahre	3 von 7	1 von 6	3 von 4	0 von 2
5 Jahre	2 von 7	1 von 6	1 von 4	0 von 2

Die Auswertung dieser Angaben ist sehr schwierig, da die Anzahl der Fälle innerhalb der einzelnen Metastasierungstypen beträchtliche Schwankungen aufweist (Mischtypus 54 Fälle, Gehirntypus 2 Fälle!) und dadurch leicht ein falsches Bild entsteht. Wir sind bei der Beurteilung der Prognose von der 3jährigen Ueberlebenszeit ausgegangen. Die folgende Zusammenstellung zeigt den Prozentsatz der Fälle innert der einzelnen Typen, der mindestens 3 Jahre nach Behandlungsbeginn des Primärtumors noch lebte.

Tabelle 26

Prozentuale Angaben über die mindestens 3 Jahre überlebenden Fälle bei den Metastasierungstypen.

Es überlebten mindestens 3 Jahre:

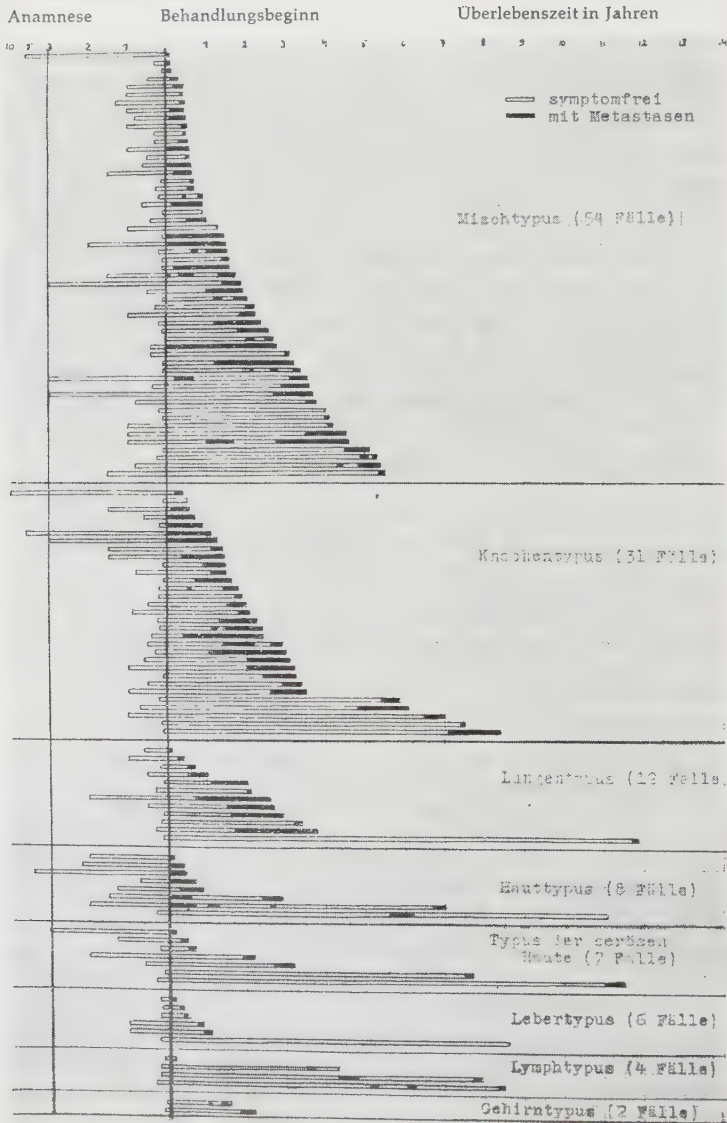
Lymphtypus	75 0/0 der Fälle
Typ. der ser. Häute	43 0/0 der Fälle
Knochentypus	30 0/0 der Fälle
Mischtypus	30 0/0 der Fälle
Lungentypus	25 0/0 der Fälle
Hauttypus	25 0/0 der Fälle
Lebertypus	17 0/0 der Fälle
Gehirntypus	0 0/0 der Fälle

Die weitaus beste Prognose zeigt also der Lymphtypus, mit großem Abstand folgt der Typus der serösen Häute. Dann folgen der Knochen- und der Mischtypus mit gleicher Prognose und der Lungen- und Hauttypus ebenfalls mit dem gleichen Prozentsatz von Ueberlebenden der 3 Jahresgrenze. Beim Lebertypus ist die Prognose ungünstig und beim Gehirntypus ist sie weitaus am schlechtesten: beide Fälle kamen innert des ersten Jahres ad exitum.

Die verschiedensten Ursachen dieser großen Differenzen sind bereits diskutiert worden (Ausdehnung der Metastasierung, Organwahl, Einfluß der Therapie etc.).

Abbildung 1

Darstellung des Krankheitsverlaufes für die einzelnen Fälle.



LITERATURVERZEICHNIS

- Askanazy, M.: Berl. klin. Wschr. 49/2161 (1921)
 Barden, R. P.: Radiologie 37/608 (1941)
 Becker, F.: Schweiz. med. Wschr. 80/440 (1951)
 Bjorkman, S.: Nord. med. (Stockh.) 861 (1943)
 Brunotte, K. H.: Hamburg Diss. (1939)
 Dreaver/Mac Farland: zitiert nach Henke/Lubarsch
 Ducuing, J.: Bull. Assoc. franc. Etude Canc. 29/36 (1940)
 Goldstein/Katzowitsch: Diss. Zürich 1921 Pathologie
 Heeren, J. G.: Z. Krebsfrschg. 57/14 (1950)
 Henke/Lubarsch: Band 7, Teil 2
 Hohl/Schinz: Schw. med. Wschr. 79/19/421 (1949)
 Jentzer, F.: Schw. med. Wschr. 60/1050 (1930)
 Katz, K.: Z. Krebsfrschg. 57/288 (1950)
 Kellner, B.: Z. Krebsfrschg. 49/651 (1940)
 König: zitiert nach Katz
 Kost, G.: Z. Krebsfrschg. 43/291 (1946)
 Lamarque, J. F.: J. Radiologie 12/321 (1939)
 Linder, F.: Ärztl. Wschr. 5/317 (1950)
 Loeser, A.: Acta Un. intern. contra Cancer (Paris) 4/375 (1939)
 Minkowsky, M.: Schweiz. Arch. Neur. 46/141 (1941)
 Olsen, T. J.: Nord. Med. (Stockh.) 1939
 Schinz, Baensch, Friedl, Uelinger: Lehrb. Rö-Diagn. Bd. 3/937 1951
 Schinz, Botsztejn: Oncologia Sep. Vol. 1/2 (1948)
 Schinz, Botsztejn: Oncologia 2/65 (1949)
 Schmidt, M. B. Jena, Fischer 1903
 Wulff, H. B.: Acta radiol. (Stockh.) 20/40 (1939)
 Simmons, Channing, Taylor, Welch: Surg. etc. 79/171 (1939)
 Thiersch: D. Epithelkrebs namentl. i. d. Haut; Leipzig 1865
 Truscott, B. M.: Brit. J. Cancer 1/124 (1947)
 Ulrich, P.: Acta Un. intern. contra Canc. (Paris) 4/377 (1939)
 Velpeau: zitiert nach Henke/Lubarsch
 Virchow, C.: Berlin Aug. Hirschwald (1863)
 Walther, H. E.: Krebsmetastasen; Benno Schwabe Basel (1948)
 Schwarz, Freund: Z. Krebsfrschg. 42/497 (1955)

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde aus der Fülle der klinischen Erscheinungsbilder beim metastasierenden Mamma-Ca 8 verschiedene organspezifische Metastasierungstypen herauskristallisiert, die sich zahlenmäßig auf die 124 bearbeiteten Fälle folgendermaßen verteilen:

Knochentypus	31 Fälle
Lungentypus	12 Fälle
Hauttypus	8 Fälle
Typus der ser. Häute	7 Fälle
Lebertypus	6 Fälle
Lymphtypus	4 Fälle
Gehirntypus	2 Fälle
Mischtypus	54 Fälle

Der Einteilung in die einzelnen Typen wurde die Symptomatologie der Metastasen, die weitgehend das Krankheitsgeschehen beherrschte, zugrunde gelegt. Um uns vor möglichen klinischen Fehldiagnosen zu schützen, berücksichtigten wir nur Fälle, die seziiert wurden.

Nach der Beschreibung der einzelnen Typen wurde anhand von Vergleichen deren unterschiedliches Verhalten hervorgehoben. Wir kamen zu folgenden Resultaten:

1. Die therapeutischen Erfolge bei den einzelnen Typen:

(Metastasen im Gehirn und in den serösen Häuten wurden nicht behandelt.)

a) Die alleinige Röntgenbehandlung der Metastasen (51 Fälle).

Bei 78 % der bestrahlten Knochen-, Haut-, Lungen- und Lebermetastasen wurden positive Palliativeffekte erzielt (d. h. vorübergehende Besserung des lokalen und allgemeinen Zustandes). Eine Symptomfreiheit wurde bei vier Hautmetastasen und einer Knochenmetastase beobachtet.

b) Die alleinige Perandrenbehandlung der Metastasen (4 Fälle).

Die behandelnden Knochen- und Lebermetastasen zeigten positive Palliativeffekte, Lungenmetastasen sprachen nicht an. Symptomfreiheit wurde bei einer Knochenmetastase beobachtet. (Hautmetastasen wurden nicht behandelt).

c) Die kombinierte Behandlung der Metastasen: Röntgen und Perandren (17 Fälle).

88 % der behandelten Fälle (Knochen-, Haut-, Leber-, Lungenmetastasen) zeigten positive Palliativeffekte, eine Symptomfreiheit wurde bei vier Knochenmetastasen beobachtet.

Die therapeutischen Effekte waren abhängig von der Dosierung, vom Stadium der Fälle beim Behandlungsbeginn und — bei der Perandrenbehandlung — von unbekannten Faktoren, wahrscheinlich konstitutioneller Natur.

2. Die Altersverteilung der Typen:

Das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn betrug bei:	
Leber- und Gehirntypus	40 — 50 Jahre
Typ. d. ser. Häute, Misch-, Knochen-, Lungentypus	50 — 60 Jahre
Lymph- und Hauttypus	60 — 70 Jahre

3. Die Verteilung der Histologie bei den Typen:

Es ließen sich keine Zusammenhänge zwischen Histologie und Metastasierungstypus nachweisen.

4. Das klinische Auftreten der Metastasen:

Es zeigte große zeitliche Unterschiede. Beim Leber-, Gehirn- und Lungentypus traten die Metastasen relativ frühzeitig in Erscheinung, während sie beim Haut- und Lymphtypus viel später zu einer klinischen Symptomatologie führten.

Diese Differenzen waren abhängig:

- a) Von der Ausdehnung der Metastasierung in dem betreffenden Organ. Diese wurde von folgenden Faktoren beeinflusst:

Von der Wachstumsgeschwindigkeit des Primärtumors.

Von der Gefäßversorgung des befallenen Organes.

- b) Von der Organwahl bei der Metastasierung (Möglichkeit einer frühzeitigen klinischen Diagnose).

5. Die Ueberlebenszeit nach erfolgter Metastasierung:

Der Lebertypus und der Typus der serösen Häute zeigten eine kurze Ueberlebenszeit, während der Haut- und der Lymphtypus eine ausgesprochen lange Ueberlebenszeit aufwiesen. Diese war abhängig:

- a) Von der Bedeutung des befallenen Organes im Gesamtorganismus.
b) Von dem Wachstumstempo der Metastasen. Dieses war abhängig von:

der Therapie der Metastasen,

von organspezifischen Faktoren,

von der allgemeinen Resistenz des Körpers.

6. Die Prognose der einzelnen Typen:

Sie wurde beurteilt nach der mindestens 3jährigen Ueberlebenszeit nach Behandlungsbeginn des Primärtumors.

Folgende Aufstellung gibt die Reihenfolge für die Prognosestellung bei den einzelnen Typen an, wobei der Gehirntypus die schlechteste, der Lymphtypus die beste Prognose aufweist.

Gehirntypus
Lebertypus
Hauttypus
Lungentypus
Mischtypus
Knochentypus
Typus der serösen Häute
Lymphtypus.

CURRICULUM VITAE

Geb. am 13. Februar 1928 in Magdeburg, Volksschule und Lyzeum in Magdeburg, Internatsschule in Droyssig/Sachsen und in Gnadau, wo ich 1946 das Abitur ablegte.

Das Hochschulstudium absolvierte ich in Erlangen, wo ich das Physikum ablegte (1948); seit 1949 in Zürich und 1950 ein Semester in Paris. Im Sommer 1952 bestand ich in Zürich die Fakultätsprüfung für Ausländer.

SCHLUSSWORT

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. H. R. Schinz für die Ermöglichung vorliegender Arbeit recht herzlich danken. Ferner sei an dieser Stelle auch Herrn P. D. Dr. K. Hohl vom Röntgeninstitut Zürich für seine Anregung und Unterstützung meiner Arbeit recht herzlich gedankt.

